

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

608

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alain FINE

Né le 30 Avril 1931 à CONSTANTINE (Algérie)

présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN SYNDROME
DE "LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ"
SUSCEPTIBLE DE COMPLIQUER LE TRAITEMENT
DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
PAR L'HYDRAZINE

Président : Monsieur LEMAIRE (Professeur)

D. P. TAIB

8. Rue Casimir Delavigne

PARIS - VI^e

1961



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Alain FINE

Né le 30 avril 1931
à Constantine (Algérie)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

A PROPOS D'UN SYNDROME
DE "LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ"
SUSCEPTIBLE DE COMPLIQUER LE TRAITEMENT
DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE PAR L'HYDRAZINE

-:-

Président : Monsieur LEMAIRE (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1961.

1220/6



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	PATEL
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)	de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J).
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

Gérontologie	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin)	BROUET
(Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L)
(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais)	SOULIE (P)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(St-Antoine)	KOURILSKY (R)
(Boucicaut)	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutri- tion (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
(Baudelocque)	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal)	VARANGOT
obstétricales (Foch)	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE (J)

MM.

Hygiène des collectivités.....	DEPARIS
(ch. à t. pers.)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau).....	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (P)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie.....	GALLIARD (H)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée.....	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale.....	MILLIEZ
Pathologie et thép. générales.....	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale.....	CHEYMOL (J)
Physiologie.....	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.).....	PARROT
Physique médicale.....	DOGNON (A)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....	LEGER
Thérapeutique.....	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

	(CABROL (C)
Anatomie.....	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	(Melle P) pr. s. ch.
Anatomie pathologique.....	(BUSSER (F)
	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie.....	(VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr. s. ch.
Bactériologie.....	(BARBIER (P)
	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P) pr. s. ch.
Biochimie médicale.....	(POLONOVSKI (J) m. conf.
	(SCHAPIRA (G) pr.t.p.
	(DENOIX (P)
Carcinologie.....	(MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie.....	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie.....	IEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie.....	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

	MM.
Hématologie.....	(BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie.....	(MAROIS (M) (RACADOT (J)
Hydrologie.....	CORNET (A)
Hygiène.....	(BOYER (J) pr.s.ch. (CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses.....	(BASTIN (R) (DUPONT (V) (DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale.....	(HADENGUE (A) (FOURNIER (E) (GUENIOT (M)
Médecine du travail.....	ALBAHARY (C)
Neurologie.....	LHERMITTE (F) (GRANJON (A) (HERVET (E) (LE LORIER (G)
Obstétrique.....	MORIN (P) (MUSSET (R) (ROBEY (M) (THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie.....	(BREGEAT (P) (SARAUX (H)
Orthopédie.....	(JUDET (R) (RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie.....	DEBAIN (J)
Parasitologie.....	(BRUMPT (L.C) pr.s.ch. (CHABAUD (A) (BARCAT (J) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J) (CHATELIN (C.L) (DUBOST (Ch) (DUBOST (Cl) (FAUREL (J)
Pathologie chirurgicale.....	(FLABEAU (F) (GERMAIN (A) (LOYGUE (J) (MERCADIER (PERROTIN (J) (ROBERT (H) (THOMERET (G)
Pathologie exotique.....	SCHNEIDER (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	(CROSNIEE (J)
	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHÉ (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H) m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MANDE (R)
	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Mlle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
Physiologie	(DEJOURS (P)
Physique médicale	(GOUGEROT (L) m.conf.
Pneumo-phthisiologie	(KREIS (B)
Psychiatrie	(FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
Urologie	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	(ABOULKER (P)	Clinique	{ GRASSET (J)
	(AMELINE (A)	obstétricale	{ MAYER (M)
	(HUGUIER (J)		{ RAVINA (J)
Clinique	{ OLIVIER (C)	Clinique	{ DESVIGNES (P)
chirurg.	{ PADOVANI (P)	ophtalmol.	{ OFFRET (G)
	{ POILLEUX (F)	Clinique oto-}	{ MADURO (R)
	{ ROUX (M)	rhino-laryng.	{ LAPLANE (R)
	{ VERNE (J.M)	Clinique pé-}	{ BARUK (H)
	{ HAGUENEAU (J)	diatrique et}	{ KUSS (R)
	{ pr.s.ch.	puériculture	
Clinique	{ DOMART (A)	Clinique	
médicale	{ PERRAULT (M)	psychiatrique	
	{ RAMBERT (P)	Clinique	
	{ THIEFFRY (S)	urologique	

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie..... MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
 Biochimie médicale..... ETTORI (J) pr. à t.pers.
 Pathologie chirurgicale..... RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J)
 Secrétaires..... Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL(G)
 Melle HURE (A)

Conservateur, chargé de la direction
 de la bibliothèque..... M. le Dr. HAHN (A)
 Conservateurs..... Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
 Bibliothécaires..... Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H),
 LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
 a arrêté que les opinions émises dans les dissertations
 qui lui seront présentées, doivent être considérées
 comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur
 donner aucune approbation ni improbation.

A ma Famille,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur A. LEMAIRE,

Professeur de Clinique de Thérapeu-
tique médicale à la Faculté de
Médecine de Paris,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui a bien voulu nous faire
le très grand honneur de
présider cette thèse,

En témoignage de notre gra-
titude et de notre très
respectueuse affection.

A tous mes Maîtres
de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

Hommage respectueux.

A Messieurs les Membres de mon
Jury de Thèse.

A PROPOS D'UN SYNDROME
DE "LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ"
SUSCEPTIBLE DE COMPLIQUER LE TRAITEMENT
DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE PAR L'HYDRAZINE

-:-

INTRODUCTION

--

C'est en 1948 que le chlorhydrate de 1-hydrazino-ohthalazine, ou C 5968, Apresolinc, a été utilisé pour la première fois en clinique humaine, dans le traitement de l'hypertension artérielle. On avait en effet expérimentalement constaté que le produit abaissait la tension artérielle et exerçait une action non pas centrale, mais périphérique, susceptible d'éviter les effets hypertenseurs réflexes et l'élévation tensionnelle adrénalinique.

Le médicament avait paru très bien toléré, non toxique, et il fut utilisé, dans les années qui suivirent, pour des traitements au long cours des hypertendus.

C'est à partir de 1953-1954 que furent signalés des incidents thérapeutiques consécutifs à l'administration prolongée de doses élevées de l'hypotenseur : une maladie du collagène : un syndrome fébrile et articulaire pseudo-rhumatismal, enfin, un tableau clinique très comparable à celui du lupus érythémateux disséminé, telles furent les formes sous lesquelles les accidents de l'hydralazine furent rapportés et décrits.

Depuis, des séries d'observations analogues ont été publiées, mais, fait curieux, à peu près exclusivement aux Etats-Unis ; nous

trouvons un cas provenant de Porto-Rico, mais on peut penser que le produit utilisé était d'origine américaine. Enfin, en France, F. SIGUIER et ses collaborateurs nous ont paru être pratiquement les seuls à s'intéresser à la question.

Celle-ci, pourtant, nous paraît assez intéressante pour retenir l'attention :

Tout d'abord, l'intérêt pratique ; il est évidemment nécessaire de préciser dans quelles conditions d'administration du produit hypotenseur des manifestations d'allure de lupus érythémateux sont susceptibles d'apparaître ; doses peut être trop élevées, traitement peut être trop prolongé, malades peut-être sensibilisés. La nature, toxique ou allergique, ou anaphylactique des accidents, mérite d'être précisée si l'on veut éviter ou limiter ce type de complication ;

Ensuite, l'intérêt dogmatique. On sait combien de discussions étiopathogéniques le lupus érythémateux disséminé a déjà pu soulever. L'autonomie de l'affection a parfois été mise en doute, parce qu'elle se base essentiellement sur la présence des cellules dites L.E. spécifiques pour HARGRAVES, mais parfois retrouvées dans des états anatomocliniques complètement étrangers au lupus érythémateux disséminé. Si donc les éléments cellulaires qui créent l'autonomie du L.E. peuvent être retrouvées en dehors de lui, ou bien il ne s'agit pas d'une maladie, mais d'un syndrome, ou bien cette maladie n'est plus autorisée à invoquer comme signe pathognomonique la présence des cellules L.E. et elle devra rechercher d'autres stigmates spécifiques.

Si ce caractère cytologique exprime une

réaction particulière du tissu collagène à une influence qui peut être aussi exogène qu'un médicament toxique, tout est à réviser dans sa conception et sa signification.

On voit tout l'intérêt du problème qui a semblé mériter une étude qui, bien que modeste, aura au moins pour avantage de le poser, d'attirer l'attention sur lui, et de formuler les hypothèses les plus plausibles pour sa solution, aussi bien en ce qui concerne cette curieuse forme d'intolérance médicamenteuse, qu'en ce qui concerne la signification propre de la cellule L.E. de Hargraves.

o

Le lupus érythémateux a d'abord été considéré uniquement comme une affection cutanée, les lésions étant en effet précoces, et des plus apparentes. Mais grâce aux travaux de KAPOSI, puis de BESNIER, entre 1872 et 1891, l'affection fut considérée comme générale, de système, intéressant en particulier les viscères. Puis on y intégra la maladie de Libman-Sachs, endocardite verruqueuse décrite par ces auteurs en 1924, tandis que GROSS en 1932 mit en évidence, au point de vue anatomopathologique, l'existence de blocs d'origine nucléaire, et colorés par l'hématoxyline. BAEHR, KLEMPERER, SCHIFFREUN, en 1935, concluent à une atteinte plus ou moins généralisée de tout le système artériolaire, avec endothélite ; cette thèse devait par la suite être remplacée par celle d'une altération des tissus conjonctifs extracellulaires, de la substance fondamentale, altération de nature physico-chimique (1941). Puis vint la découverte de HARGRAVES qui, en

1948 met en évidence dans la moelle osseuse la cellule L.E. tandis que l'année suivante, HAZERICK décrit dans le sérum le L.E. factor.

Le fait important est le caractère pathognomonique accordé à la cellule L.E., trouvée exclusivement dans le lupus érythémateux. Pourtant HARGRAVES dit l'avoir constaté dans un cas de myélome. La nature, la signification de cet élément cellulaire devait être controversée, et la description princeps de DUSTAN et collaborateurs fit rebondir la discussion.

Ces auteurs, en effet, en 1953, parlent d'un syndrome provoqué par l'administration de fortes doses d'hydralazine avec cliniquement et cytologiquement, un tableau de L.E.D.

Ces auteurs en 1954 reprennent et complètent leur description, parlent de syndrome fébrile et rhumatismal tandis que PERRY et SCHROEDER comparent les manifestations à une "maladie du collagène".

REINHARDT et WALDRON, eux, sont affirmatifs :

l'hydralazine peut provoquer un syndrome très analogue au lupus érythémateux.

SCHACKMAN et collaborateurs en apportent, eux aussi, plusieurs exemples, car ce n'est pas le côté le moins troublant de ces manifestations que leur relative fréquence parmi les hypertendus traités par l'hydralazine.

Pour COMENS et SCHROEDER, le tableau est complet, clinique, anatomopathologique, puisque l'apparition des cellules L.E. leur sem-

ble une manifestation de l'intoxication tardive par hydralazine.

COMENS réussit à provoquer expérimentalement la "maladie de l'hydralazine" et revient sur sa complète analogie avec le lupus érythémateux disséminé.

En France, F. SIGUIER et ses collaborateurs entreprennent une vaste étude sur les deux points suivants :

- spécificité des cellules de HARGRAVES pour le lupus érythémateux disséminé aigu : cette spécificité est-elle réelle, ou doit-elle être remise en cause ?
- formes de lupus érythémateux provoquées par l'hydralazine : s'agit-il de la maladie réelle, ou de ses manifestations provoquées par une action toxique à préciser ?

J.A. de JESUS n'hésite pas à parler de "la maladie de l'hydralazine, L.E. disséminé" à propos d'une observation personnelle.

Enfin, tout récemment, HILDRETH et BIRO, à la suite de onze cas personnels, concluent à "la persistance du syndrome de l'hydralazine".

Ces multiples observations permettent aux différents auteurs d'écrire que :

L'administration prolongée de chlorhydrate d'hydralazine, médicament hypotenseur, est capable de déclencher l'apparition d'un syndrome rappelant soit l'arthrite rhumatismale, soit le L.E. disséminé. On avait d'abord pensé que l'arrêt du traitement entraînait la disparition du syndrome.

Mais, l'observation prolongée de onze malades a montré à HILDRETH la persistance de certains signes et symptômes plusieurs années après la fin du traitement, par exemple une accélération de la sédimentation globulaire, des algies rhumatismales, une hépatosplénomégalie, que cet auteur continue à trouver chez ses malades au bout de deux ou trois ans sans traitement par l'hydralazine.

Pour H.M. PERRY, qui se base sur 211 malades traités, des manifestations toxiques tardives sont apparues dans 17 cas, soit une fréquence de 8,1 pour 100, avec divers degrés de gravité : au moins des arthralgies, et des signes biologiques d'insuffisance hépatique ; à un degré de plus, arthrite rhumatismale sévère, aiguë ; au maximum enfin, lupus érythémateux disséminé, observé dans 3 cas, dont un seul avec les cellules L.E.. Certains auteurs pensent que cette dernière forme n'apparaît que chez les sujets jeunes. Il ne s'agirait pas d'une hypersensibilité du malade vis-à-vis du médicament, mais d'une action métabolique au niveau tissulaire, peut-être par inhibition de la sécrétion corticosurrénalienne.

Tels sont en gros les faits observés, sur lesquels nous allons revenir du point de vue clinique ; puis nous montrerons les éléments du diagnostic, et nous discuterons la pathogénie de ces curieuses manifestations.

- II -

ETUDE CLINIQUE

--

Un fait nous a tout d'abord frappé ; les auteurs qui ont étudié les manifestations pseudo-L.E. du traitement de l'hypertension artérielle par l'hydralazine ont chaque fois eu à leur disposition un nombre élevé de cas : 7, 11, 25 et au-delà. Il ne s'agit donc pas d'une complication thérapeutique rare, et chaque fois qu'on veut la rechercher, il semble qu'on la trouve en nombre assez élevé, au moins outre-Atlantique. On en vient alors à se demander si les préparations utilisées sont particulièrement toxiques ou si la posologie est particulièrement massive.

Nous commencerons donc par un cas français, isolé, celui de F. SIGUIER et BETOURNE : ce premier cas français a été présenté à la Médicale des Hôpitaux en novembre 1957. Il s'agissait d'un homme de 49 ans sans anamnèse particulière. Il consulte pour céphalées et présente à l'examen systématique une hypertension à 22/13, soumise sans succès à plusieurs thérapeutiques. Finalement, on conseille l'emploi régulier de chlorhydrate d'hydralazine, à la dose quotidienne de 300-350 mg. Le malade est examiné tous les trois mois, et trouvé

amélioré. Sa maxima est toujours inférieure à 20, sa minima ne dépasse pas 10. Après un traitement ininterrompu de neuf mois, on lui demande d'arrêter le médicament, mais le malade prend au contraire sur lui de poursuivre sa prise pendant encore six mois. C'est au bout de ce délai qu'apparaissent des arthralgies violentes, poly-articulaires, avec fièvre, anorexie, frissons et malaise général, perte pondérale de 6 kg en quelques semaines ; deux mois après le début de ces accidents, se constitue un érythème caractéristique, en ailes de papillon sur la face. On porte le diagnostic de lupus érythémateux aigu, et le pronostic est très réservé.

C'est alors que les auteurs sont appelés près du malade. L'état général ne paraît pas alarmant, mais on trouve de l'anémie avec leucopénie et hypergammaglobulinémie et quelques cellules L.E. caractéristiques. Ce syndrome qui reproduit en tous points un lupus érythémateux disséminé aigu est relié, étiologiquement, à l'administration prolongée d'hydralazine. On a toutes les peines du monde à faire renoncer le malade à son traitement, et à montrer à la famille que le pronostic est bénin. La suppression de l'Apresoline, l'abstention thérapeutique totale, permettent en quatre semaines à la fièvre, aux arthralgies, de s'atténuer puis de disparaître, avec reprise de l'état général. La leucopénie se répare en 6 semaines, l'anémie en 8 semaines, les cellules L.E. ont disparu du sang trois mois après l'arrêt du traitement hypotenseur dont la responsabilité est ainsi absolument établie ; cela d'autant plus qu'avec la réapparition des céphalées et un retour de sa T.A. aux chiffres antérieurs, le malade s'est remis à l'hydralazine trois mois plus tard, sur le

conseil de son médecin de famille, sceptique sur l'étiologie du syndrome lupique. En huit semaines, cette seconde série de traitement aboutit aux mêmes symptômes : douleurs articulaires, fièvres, atteinte de l'état général, éruption faciale caractéristique. Cette fois convaincu, le malade renonce au traitement, et tout rentre définitivement dans l'ordre en quinze jours.

H.M. PERRY jr et SCHROEDER, sur 211 malades hypertendus traités par l'hydralazine, pendant neuf à trente mois consécutifs, constatent l'apparition de symptômes tardifs dans 8,1 pour 100 des cas traités (17) ; les doses totales ingérées lors de l'apparition des accidents varient entre 350 et 25 mg. Trois degrés sont observés dans le syndrome, arthralgies et signes biologiques d'insuffisance hépatique ; arthrite rhumatismale aiguë sévère ;

Enfin au maximum, tableau de L.E. disséminé, présent dans trois cas (sur 17 complications, et sur 211 malades).

Ces manifestations, retardées, diffèrent profondément des accidents précoces de ce même médicament, réaction fébrile et arthralgies modérées et fugaces.

DUSTAN, sur 139 hypertendus traités uniquement par l'hydralazine, observe des complications thérapeutiques tardives dans 13 cas ; onze de ces malades avaient parfaitement bien répondu au traitement hypotenseur. Le début du syndrome qu'il s'agisse de manifestations purement rhumatoïdes, ou de la forme fébrile, s'est situé en moyenne un an après le début du traitement, au plus tard 22 mois après lui ; alors que le traitement avait été interrompu entre le 15 ème et

le 18 ème mois. La dose quotidienne moyenne d'entretien était chez ces malades de 640 mg, mais un sujet qui prenait entre 200 et 800 mg de médicament par jour, et un autre dont la cure était interrompue depuis trois mois, n'en ont pas moins présenté le syndrome.

Le type de l'hypertension artérielle motivant le traitement variait largement d'un cas à l'autre, et sa responsabilité ne peut être invoquée. On trouve en effet des hypertensions essentielles sévères, des hypertensions rénales, des hypertensions malignes, et ce ne sont pas forcément les cas les plus graves qui sont exposés à ce type de complication. La réponse thérapeutique ne semble pas davantage intervenir, pas plus que la survenue de signes toxiques précoces. On ne trouve pas particulièrement de terrains allergiques, puisqu'ils ne figurent que dans la moitié des cas au plus.

A la phase rhumatismale de l'évolution, on trouve des arthralgies migratrices, avec articulations raides et douloureuses, sans signes radiologiques osseux : tout se joue dans les parties molles péri-articulaires.

La sédimentation globulaire n'est pas constamment accélérée : 4 fois sur 17 dans la série de DUSTAN. L'hémoglobinémie ne s'abaisse que rarement, la leucopénie est très inconstante. La protéinurie, l'hématurie, la cylindrurie, si elles existent auparavant, ne sont pas aggravées.

Par contre, la répartition des albumines est modifiée de façon assez constante et caractéristique ; à la phase fébrile, l'albumine sérique diminue, les globulines alpha et gamma augmentent, ce qui est observé

dans le lupus érythémateux authentique. La fièvre persiste tant que le médicament est administré, elle tombe à sa suppression.

A noter l'inefficacité, sur les phénomènes arthralgiques des anti-histaminiques de synthèse, de l'aspirine, de l'acide ascorbique, de l'acide nicotinique. L'ACTE la cortisone, apportent une amélioration symptomatique lorsque ces hormones sont administrées à l'acmé du syndrome articulaire. Le seul geste efficace est la suppression de l'hydralazine, suivie en une semaine de la disparition des symptômes.

A la reprise du traitement, les complications réapparaissent. Certains malades, au lieu de ce syndrome arthralgique, manifestent une forme fébrile qui se rapproche bien davantage du lupus érythémateux disséminé aigu. Chez ces malades, la durée du traitement avant que n'apparaissent les manifestations à type de L.E. est plus longue que lorsque les complications demeurent essentiellement articulaires et apyrétiques : en moyenne 17 mois. Parmi ces cas, il en est qui concerne des malades ayant eu quelques manifestations toxiques assez minimes pour que le traitement ne soit pas interrompu. A une phase rhumatismale initiale, a alors succédé un syndrome d'hyperthermie avec prostration, douleurs abdominales et thoraciques, et signes physiques et biologiques superposables à ceux du L.E. disséminé aigu. Chez trois malades, DUSTAN a vu apparaître une polysérosite avec épanchements pleural et péricardique; chez un autre malade, une pneumonie non spécifique, chez un autre, un érythème des mains et des avant-bras.

L'évolution du syndrome fébrile a varié

suisant les cas ; en présence d'un érythème comme élément majeur du syndrome, la phase hyperthermique a cédé à la suspension du médicament, mais la défervescence s'était amorcée alors que le malade continuait à prendre son médicament ; en cas de pneumonie, seule sa suppression a permis la guérison. Il en a été de même des trois cas de polysérite. On n'a pas observé de signes urinaires particuliers, mais la tension artérielle a été trouvée considérablement abaissée par rapport aux chiffres initiaux pendant toute la phase hyperthermique. DUSTAN pense que le "lupus érythémateux disséminé aigu" provoqué par le traitement hypotenseur est incomplet et diffère de la maladie authentique ; c'est ainsi que les formes L.E. n'ont jamais été retrouvées dans le sérum des malades alors qu'elles sont habituellement présentes dans le cas de L.E. disséminé aigu, même si le reste de la symptomatologie demeure discret. Et même à la phase sévère du syndrome toxique, un seul malade sur cinq a présenté un test L.E. positif dans le plasma et un autre a montré des rosettes cellulaires caractéristiques dans les frottis de moelle osseuse. A signaler un malade traité par l'hydrazine sans aucune manifestation clinique du syndrome, mais chez qui on devait trouver des cellules L.E. dans le plasma.

Le syndrome consécutif au traitement hypotenseur diffère également du L.E. par la répartition par sexe ; DUSTAN compte quatre hommes sur cinq, entre 38 et 60 ans. Autre différence, l'absence de protéinurie et de cylindrurie à la phase extrême de la maladie, signes habituels dans le L.E. spontané. Deux malades ont présenté des manifestations pneumoniques, assez rares dans le L.E.D. et rappelant davantage les pneumo-

nies rhumatismales. L'évolution de la maladie est également différente, avec des rémissions spontanées dans 3 des 5 formes hyperthermiques sévères, et dans 7 des 8 formes rhumatismales. Certes deux malades ont été améliorés par la cortisone et l'A. C.T.H. efficaces dans le L.E.D. Mais il faut reconnaître que la corticothérapie agit dans de nombreuses maladies néosenchymateuses, et non pas seulement dans le L.E. disséminé.

DUSTAN conclut que l'hydralazine peut, dans certains cas particuliers, provoquer un état anatomopathologique qui simule d'assez près certains aspects du lupus érythémateux disséminé authentique, mais pour cet auteur il s'agit très certainement d'un processus distinct, encore que vraisemblablement apparenté au L.E.D. vrai. Les différences sont suffisantes pour qu'on ne retienne pas l'hypothèse de la révélation d'un lupus camouflé.

Cette opinion est difficile à généraliser, pour la raison que d'autres auteurs ont fait des constatations différentes, sur le plan clinique et biologique, chez les malades présentant un syndrome pseudo L.E.D. après traitement prolongé par l'hypotenseur. HILDRETH caractérise ses observations comme suit :

Deux phases se succèdent, la première, rhumatoïde, étant caractérisée par des frissons, des arthralgies migratrices, des myalgies associées, puis ultérieurement, par des arthrites franches, symétriques, intéressant particulièrement les articulations inter-phalangiennes ;

La seconde, si le médicament continue à être administré, le passage à un lupus

érythémateux disséminé, avec fièvre, prostration, épanchements pleuraux, péricardiques ou synoviaux, éruptions érythémateuses rappelant celles du L.E.D. aigu, une sensibilité cutanée aux Ultra-Violets ; enfin, splénomégalie et adénomégalie.

Si le traitement est arrêté, avec ou sans corticoïdes, les manifestations disparaissent, pour réapparaître si le médicament est repris. Quant aux examens de laboratoire, le syndrome de l'hydralazine peut comporter une accélération de la sédimentation globulaire, des tests de floculation positifs qui sont ceux de la syphilis, un certain degré d'acémie, de neutropénie, une baisse de l'albumine sérique, une augmentation des fractions de globuline alpha et gamma.

Sur 85 cas, les cellules L.E. ont été trouvées dans 27 pour 100 des cas étudiés, encore qu'en nombre toujours inférieur à celui qu'exigerait un diagnostic positif de L.E.D.

Le syndrome disparaît habituellement en quelques jours, voire en quelques semaines après la fin du traitement responsable. Pourtant, des observations prolongées prouvent que tout ne rentre pas forcément dans l'ordre. De JESUS a suivi son malade pendant 14 mois, HILDRETH pendant trois ans dans deux cas, pendant six à sept ans dans neuf cas : aussi cet auteur peut-il conclure que les aspects du syndrome peuvent persister pendant de très longues périodes de temps, ce qui montre qu'un médicament peut déclencher un L.E. disséminé. Sur les onze malades suivis, HILDRETH constate dans quatre cas la totale disparition de tous les signes, y compris les symptômes de laboratoire.

Deux malades devenus asymptomatiques ont conservé une sédimentation accélérée. Un malade cliniquement négatif a toujours un test de floculation positif, pour l'exploration fonctionnelle du foie, et une sédimentation élevée. Ainsi sur 11 cas, 7 fois le syndrome s'est arrêté spontanément et n'a pas tendance à la réapparition. Par contre, dans les quatre autres cas, le syndrome d'hydralazine, étudié sur le plan clinique et biologique, a persisté longtemps après la suppression du médicament : trois ans dans deux cas, sept ans dans les deux autres. Chez deux malades, cette évolutivité persistante s'est manifestée par l'arthrite de type rhumatismale, par l'accélération de la sédimentation ; dans deux autres cas, on a trouvé cette accélération, et une hépato-splénomégalie durable. Mais les examens de laboratoire se sont progressivement normalisés.

Quel que soit le mécanisme pathogénique, le syndrome par hydralazine doit être considéré comme non complètement régressé, avec souvent des manifestations résiduelles, une activité persistante et cela pendant sept ans, ou davantage. Cette prolongation semble surtout le fait des malades qui ont poursuivi le traitement après l'apparition des premiers signes de toxicité : d'où l'impérieuse nécessité d'arrêter le médicament à la première alerte.

Il ne faut donc pas perdre de vue que l'hydralazine, avec ses précieuses indications et son efficacité, est cependant capable de déclencher un syndrome rappelant le L.E. disséminé, régressif spontanément dans de nombreux cas, mais également capable de persister, avec des séquelles plus ou moins accusées, pendant de longues années après la fin du traitement.

- III -

DIAGNOSTIC

-:-

Le diagnostic de la complication qui nous occupe dans le traitement de l'hypertension artérielle par l'hydralazine est facile à faire, puisque la responsabilité du médicament est établie régression à sa suppression, réapparition à sa reprise.

Mais c'est la nature de ce syndrome qu'il s'agit de diagnostiquer, pour en voir les analogies et les différences, avec un lupus érythémateux disséminé authentique.

Les méthodes de ce diagnostic comportent très essentiellement les tests de floculation, d'une part, la recherche des cellules L.E. dans le sang, la moelle osseuse d'autre part .

Selon les observations de PERRY et SCHROEDER qui portent sur 17 malades hypertendus, les anomalies du test de floculation à la céphaline et au thymol ne sont habituellement pas constatées chez les malades recevant le produit hypotenseur.

Chez 25 sujets traités, ne présentant aucune manifestation toxique, les tests sont demeurés normaux, même après des traitements

prolongés de cinq à vingt-quatre mois. La floculation céphaline-cholestérol n'a jamais dépassé 1+ et un seul test au thymol a dépassé 4 unités.

La recherche des cellules L.E. chez les malades traités présentant ou non le syndrome, devrait nous apporter de précieuses indications. COMENS et SCHROEDER ont entrepris une telle étude ; ayant consulté les travaux antérieurs, ils conviennent qu'une affection simulant le L.E.D. peut survenir mais que la présence de cellules L.E. dans le sang périphérique est rarement constatée chez ces malades.

Ils ont étudié 105 hypertendus traités par l'hydralazine, dont 97 sans aucune manifestation arthralgique ; huit avec arthrite et anomalies biologiques habituelles dans les maladies du collagène, et qui sur 400 malades étudiés par COMENS', apparaissent dans environ 8 pour 100 des hypertendus soumis au traitement par hydralazine.

Cet auteur n'a trouvé de frottis positifs pour les cellules L.E. que dans 11,8 pour 100 des cas traités. Ont été considérés comme positifs les frottis comportant de nombreuses cellules L.E. typiques avec inclusions hyalines homogènes. Les frottis ont été considérés comme douteux lorsqu'ils ne comportaient que quelques rares cellules L.E. (critère de HARGRAVES). Toutes les autres préparations ont été dites négatives.

Sur huit malades dont les frottis ont montré des cellules L.E. sept ont eu un test de floculation céphaline-cholestérol anormal avant l'apparition des éléments cellulaires L.E. Chez 97 hypertendus trai-

tés sans aucune symptomatologie, 10 frottis ont donné quelques rares cellules L.E. Mais chez aucun de ces dix malades, on n'a trouvé de test de floculation céphaline-cholestérol à 3 ou 4 pour 100. Enfin, sur 87 malades asymptomatiques avec frottis normaux, 5 avaient en même temps un test de floculation à 3 ou 4+.

Chez cinq malades, après le début de la symptomatologie de L.E. disséminé, les valeurs de floculation se sont élevées alors que la recherche des cellules L.E. restait négative, mais celle-ci est devenue ultérieurement positive. Dans deux cas, les tests de floculation étaient négatifs avant et au début du syndrome, mais par la suite, ils se sont élevés à 3 ou 4+ environ une semaine avant l'apparition des cellules L.E. Dans un dernier cas, le test L.E. est demeuré positif pendant les trois mois qui ont suivi l'arrêt du traitement alors que le test de floculation était redevenu normal et que les signes cliniques avaient disparu.

Il est souvent assez difficile de distinguer ces cellules L.E. qui dans leurs formes limites risquent d'être confondues avec les cellules nucléophagocytaires, qui en sont peut-être les précurseurs.

Il est assez difficile également de tirer des lois générales de la présence des éléments cellulaires L.E. En général, les frottis positifs sont trouvés chez les sujets atteints le plus sévèrement, c'est-à-dire ceux qui auront nécessité les plus fortes doses de médicament pour contrôler leur T.A. On peut donc penser qu'avec de fortes doses, qu'il y ait ou non de symptômes cliniques, un état de sensibilisation est créé. Chez

cinq malades sans signes cliniques, mais avec des tests de floculation de 3 ou 4+, ces réponses peuvent avoir été en rapport avec d'autres influences, atteinte hépatique, diabète, syphilis, ulcère gastrique, colite ulcéreuse.

Comme les tests de floculation n'avaient pas été pratiqués avant l'administration de l'hydralazine, il est difficile de décider de la responsabilité du médicament dans le comportement des épreuves de floculation. Des augmentations modérées ont été souvent constatées, avec rapide retour à la normale.

Des fragmentations nucléaires sont fréquemment observées en présence de cellules L.E. selon HARGRAVES. Le réseau chromatique des nucléophagocytes subit une lyse progressive et devient alors homogène, ce qui donne un aspect invoquant l'évolution vers la cellule L.E. Dans les cas de COMENS considérés comme positifs ; les deux phénomènes présence d'éléments L.E. et de nucléophagocytes ont été fréquemment associés, ce qui est en faveur de la transition possible entre les deux sortes d'éléments. Mais si l'on admet que la cellule L.E. dépend, primairement, d'aberration dans les fractions globuliniques sériques, une élévation du test de floculation céphaline-cholestérol prendra de la signification et pourra bien se produire avant l'apparition des cellules L.E. ce qui a été en effet constaté. Il est curieux de noter que pour obtenir un bon effet hypotenseur des doses élevées ont été nécessaires chez les hommes, alors que la fréquence des nucléophagocytes et des dégénérescences nucléaires a été plus élevée chez les femmes.

Chez le Chien, on a provoqué expérimentalement par l'administration d'hydralazine un tableau de pseudo-L.E.D. Or des cellules L.E. ont pu être identifiées.

Sans qu'il y ait parallélisme net entre les manifestations cliniques, biologiques et cytologiques, on peut affirmer que dans un certain nombre de cas, le tableau rappelant le lupus érythémateux disséminé tel qu'il peut apparaître en cours de traitement par l'hydralazine, peut comporter également les cellules L.E. caractéristiques.

Mais on peut alors se poser, avec F. SIGUIER, la question : les cellules L.E. sont-elles vraiment pathognomoniques de lupus érythémateux ou bien traduisent-elles une réaction cytologique susceptible de survenir dans des circonstances fort diverses ?

C'est ce que nous allons chercher à préciser, dans la discussion pathogénique qui terminera notre travail.

- IV -

DISCUSSION PATHOGENIQUE

--

Il est généralement difficile de démontrer le mécanisme d'un accident thérapeutique : toxicité, sensibilité excessive et sensibilisation, allergie, anaphylaxie, réaction atypique, toutes les hypothèses sont permises, et ce n'est que par l'observation serrée des conditions d'apparition de la complication thérapeutique, de ses manifestations, de sa reproduction, que l'on peut approcher un tel problème, d'emblée très complexe.

Nous commencerons par le comportement des cellules L.E. car c'est là sans doute l'élément le plus objectif dont nous disposons, encore que l'interprétation de leur apparition puisse donner lieu à diverses hypothèses.

Les techniques dont nous disposons actuellement ont permis de conclure que chez plus de 80 pour 100 des sujets atteints de lupus érythémateux disséminé aigu, on trouvait des cellules L.E. de HARGRAVES. Les malades chez qui cet élément n'a pu être trouvé présentent habituellement un tableau anatomo-clinique assez caractéristique pour que le diagnostic ne soit pas en discussion : par exemple, l'atteinte viscérale. Mais dans

ces cas d'authentiques L.E.D. sans cellules L.E., la valeur diagnostique de celles-ci est mise en défaut, en doute. Pour SIGUIER, toutefois, cette valeur des cellules L.E. ne doit pas être discutée, pour les raisons suivantes :

- l'apparition des cellules L.E. coïncide avec la transformation d'un lupus érythémateux chronique en forme aiguë disséminée ;
- les cellules L.E. persistent dans les cas de lupus érythémateux viscéral malin devenant en apparence assoupi après la rémission spontanée des signes cliniques ;
- l'hormonothérapie, efficace sur le tableau clinique, est incapable de faire disparaître les cellules L.E. ;
- enfin, les cellules L.E. peuvent apparaître transitoirement chez un nourrisson cliniquement indemne dont la mère a été atteinte pendant sa grossesse de lupus érythémateux aigu disséminé.

Enfin, autre élément de la valeur des cellules L.E., la rareté de leur apparition dans les autres maladies du collagène, excepté la polyarthrite chronique progressive.

Dans cette dernière affection, des recherches systématiques récentes ont montré en effet la fréquence des cellules L.E., dans 27 pour 100 des cas selon les plus récentes statistiques. Présence également chez des malades atteints de certaines affections par auto-immunisation, ou avec hypergammaglobulinémie, ou avec des troubles imputables à un état d'hypersensibilisation. Ces constatations, si elles ne contredisent

pas expressément la spécificité des cellules L.E. paraissent pourtant réduire leur valeur en tant qu'indice utilisable dans l'établissement d'un diagnostic. Enfin, ajoute F. SIGUIER, le fait que les cellules L.E. et plus généralement un tableau reproduisant un lupus érythémateux disséminé aigu, peuvent apparaître à la suite de l'administration, expérimentale ou thérapeutique d'hydralazine, n'est évidemment pas un élément de renforcement de la signification spécifique de ces cellules L.E.

On arrive ainsi à penser que les cellules L.E. ne signifient pas nécessairement lupus érythémateux disséminé aigu, mais réaction tissulaire comparable à celle qui est à la base même du lupus érythémateux aigu.

Mais, alors, comment expliquer cette curieuse réaction médicamenteuse ?

Par un mécanisme d'hypersensibilisation, ce qui est selon DUSTAN une solution de facilité, une étiquette mise sur des faits, et non l'explication de ceux-ci.

D'ailleurs, ce que l'on observe dans le traitement de l'hydralazine ne cadre pas complètement avec la définition de la sensibilisation médicamenteuse. Le syndrome apparaît chez des sujets nullement allergiques, et s'il apparaît lors d'un second traitement, ce n'est pas fréquent, et très souvent, c'est d'emblée que les symptômes apparaissent, tandis que dans d'autres cas, ils régressent malgré la poursuite du traitement à doses faibles. Enfin, les symptômes persistent souvent longtemps, des mois, des années, après la cessation du médicament. Il semble d'ailleurs fréquent que le tableau pseudo-L.E.

se produise à la suite de doses fortes et prolongées (ce qui serait en faveur d'un facteur toxique, et non d'une sensibilisation) en particulier si le traitement est poursuivi malgré l'apparition de premiers signes encore bénins.

L'explication actuelle est que le médicament pourrait épuiser, léser ou modifier certains aspects du métabolisme tissulaire, cela de façon purement quantitative, et par un mécanisme distinct de la sensibilisation. Il pourra se former un antigène à partir d'un quelconque métabolite de l'hydralazine, et seulement lorsque la posologie aura été telle que le médicament aura saturé les tissus, ou bien encore, il peut se former un antigène chez les sujets traités, et auquel ceux-ci sont déjà désensibilisés.

Mais ces spéculations ne reposent pas sur des éléments concrets et il est vain de les poursuivre.

Il existe d'ailleurs deux types de réactions :

l'une est bénigne et précoce,
l'autre tardive et plus sévère, plus durable surtout ;

mais l'une semble bien dépendre de l'autre, puisqu'elles se font souvent suite chez un même malade. La responsabilité du médicament reste certaine :

- les symptômes disparaissent rapidement lorsque le médicament est supprimé, et que les manifestations sont surtout du type rhumatismal, sans fièvre ;

- après disparition des symptômes, la reprise du médicament peut les faire réapparaître ;
- des dérivés chimiques analogues entraînent, chez les malades ayant fait des accidents à l'hydralazine, l'apparition d'un syndrome identique ;
- la maladie s'aggrave si après ses premières manifestations on poursuit le traitement.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

I - Chez les malades hypertendus traités par l'hydralazine, on a signalé, après des doses élevées administrées de façon prolongée, des complications assez particulières:

- les unes, précoces, d'allure pseudo-rhumatismales ;
- les autres, tardives, et faisant souvent suite aux premières et réalisant d'assez près un lupus érythémateux disséminé aigu.

II - L'étude de ces manifestations nous semble offrir un double intérêt ;

- l'un pratique, car si le traitement de l'hypertension artérielle par l'hydralazine est suffisamment efficace pour qu'on le poursuive, la survenue des accidents risquerait d'en limiter les indications et la portée ;
- l'autre, dogmatique, car le lupus érythémateux disséminé aigu est considéré comme une entité anatomoclinique ; il serait donc intéressant de préciser dans quelle mesure cette maladie du collagène pourrait avoir des causes exté-

rieures.

III - Le tableau de ce type d'accident thérapeutique, diffère par certains côtés, du lupus érythémateux disséminé aigu spontané ; tout d'abord, par son pronostic, beaucoup moins sévère, puisque l'affection régresse habituellement après cessation du traitement responsable ; ensuite, par la plus grande rareté de ce qui est considéré comme pathognomonique du lupus érythémateux : la présence de cellules L.E.

IV - L'analyse des cas publiés, en assez grand nombre déjà, puisqu'environ 8 pour 100 des traitements donnent lieu à des complications permet quelques conclusions :

Il ne semble s'agir ni de sensibilisation, ni d'allergie, ni même d'un effet directement toxique, mais bien plutôt de l'action du produit sur le métabolisme tissulaire ; le syndrome diffère du lupus érythémateux disséminé aigu par l'âge et le sexe des malades, par la réversibilité des lésions et symptômes, encore que ceux-ci puissent persister des mois et des années après la fin du traitement ;

Enfin, la signification des cellules L.E. prend, à la lumière des complications du traitement par hydralazine, un aspect nouveau, ces éléments perdant un peu de leur spécificité pour exprimer davantage une réaction cellulaire à une agression réalisable par des facteurs divers.

Vu :	Vu :
Le Président :	Le Doyen :
signé : LEMAIRE	signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

Ph. COMENS, H.A. SCHROEDER

The L.E. cells as a manifestation
of delayed hydralazine intoxication
Journ. Amer. Med. Assoc. CLX, pages
1134-1136, 31 mars 1956

Ph. COMENS

Maladie expérimentale de l'hydra-
lazine ; son analogie avec le lu-
pus érythémateux disséminé
Journ. Lab. Clin. Med. XLVII, pa-
ges 444-454, mars 1956
Page 668 avril 1956

H.P. DUSTAN, R.D. TAYLOR, A.C. CORCORAN,
I.H. PAGE

A syndrom elicited by prolonged
administration of large doses of
hydralazine
Proc. 25 Th Annual Meet. Central
Soc. Clin. Research
in
Journ. Lab. Clin. Med. XLII, page
801 - 1953

H.P. DUSTAN, R.D. TAYLOR, A.C. CORCORAN,
I.H. PAGE

Rheumatic and febrile syndrom du-
ring prolonged hydralazine treat-
ment
Journal Amer. Med. Assoc. CLIV,

pages 23-29, 2 janvier 1954

M.M. HARGRAVES

Systemic lupus erythematosus and
L.E. cell phenomena
Scientific Exhib. Postgrad. Med
XVI, p. 163, 1954

E.A. HILDBRETH, C.E. BIRO, T.A. MACCREARY

Persistence of the "hydralazine
syndrome" . A follow-up of eleven
cases
Journal Amer. Med. Assoc. CLXXIII
pages 657-660, 11 juin 1960

J.A. de JESUS

Maladie de l'hydralazine : lupus
érythémateux idisséminé ; rapport
d'un cas
Bol. Asoc. Med. Puerto Rico L
pages 318-323, sept. 1958

H.M. PERRY Jr, H.A. SCHROEDER

Syndrome simulating collagen di-
sease caused by hydralazine (apre-
soline)
Journ. Amer. Med. Assoc. CLIV, pa-
ges 670-673, 20 février 1954

D.J. REINHARDT, J.M. WALDRON

Lupus erythematosus-like syndrome
complicating hydralazine (apresol-
ine) therapy
Journal Amer. Med. Assoc. CLV, pa-
ges 1491-1492, 21 août 1954

N.H. SCHACKMAN, A.I. SWILLER, M. MORRISON

Syndrome simulating acture disse-

minated Lupus erythematosus. Appearance after hydralazine (apresoline) therapy

Journal Amer. Med. Assoc. CLV,
pages 1492-1494, 21 août 1954

F. SIGUIER, C. BETOURNE, J. BADIN, J. BONNET de la TOUR

Les cellules de Hargraves sont-elles vraiment spécifiques du Lupus érythémateux disséminé aigu ?

Semaine Hôpitaux Paris XXXIV, pages 768-773, 18 mars 1958

Lupus érythémateux provoqué par l'hydralazine

Ibid. pages 773-784, 18 mars 1958

WATRIN, B. DUPERRAT, BEUREY, L.M. PAUTRIER
Le Lupus érythémateux
VIIIème Congrès Assoc. Derm. Langue Française, Nancy, mai 1953

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I - Introduction.....	15
II - Etude clinique.....	21
III - Diagnostic.....	30
IV - Discussion pathogénique.....	35
V - Conclusions.....	40
VI - Bibliographie.....	42

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-



